

Badanie PEACE — inhibitory enzymu konwertującego a choroba niedokrwienna serca

PEACE Trial — angiotensin converting enzyme inhibitors and ischemic heart disease

Blokowanie kaskady renina-angiotensyna-aldosteron jest potwierdzoną w wielu badaniach klinicznych i w związku z tym uznaną metodą terapii pacjentów z objawową i bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca, po zawale serca, z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek lub cukrzycą. Wyniki badań *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) i *EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA) z zastosowaniem odpowiednio ramiprilu i perindoprilu wykazały istotne korzyści ze stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) u chorych z chorobą niedokrwienną serca (CAD, *coronary artery disease*). Badanie *Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition study* (PEACE) miało postawić przysłowiową „kropkę nad i” oraz rozszerzyć wskazania do stosowania inhibitorów ACE u tej grupy chorych.

Celem badania PEACE była ocena, czy u chorych ze stabilną CAD i prawidłową funkcją skurczową dołączenie trandolaprilu do dotychczasowej terapii zmniejszy ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończzonego zgonem lub rewaskularyzacji naczyń wieńcowych.

Do badania włączono 8290 pacjentów (4158 przyjmowało trandolapril, 4132 otrzymywało placebo), których obserwowano przez blisko 5 lat. Spośród włączonych chorych zdecydowaną większość stanowili mężczyźni, około połowa z nich przeżyła zawał serca (55%) i u większości wykonano wcześniej plastykę naczyń wieńcowych lub zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery by-pass grafting*) (72%).

Wyniki wskazały na brak korzyści płynących ze stosowania trandolaprilu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (z wyjątkiem mniejszej częstości nowo wykrytej cukrzycy) i są sprzeczne z rezultatami wspomnianych programów HOPE i EUROPA.

W związku z tym pojawiają się dwa istotne pytania:
— dlaczego wyniki projektu PEACE odbiegają od wyników badań HOPE i EUROPA?

— czy inhibitory ACE należy stosować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca?

W celu odpowiedzi na powyższe pytania należy ponownie przeanalizować cele, metodykę, badane grupy i wyniki wszystkich trzech badań (tab. I).

Główne kryterium oceny badania różniło się pozornie nieznacznie pomiędzy badaniami. W ramach tak zwanego złożonego kryterium oceny badania w badaniu HOPE uwzględniano udar mózgu, w badaniu EUROPA zatrzymanie krążenia ze skuteczną reanimacją, a w programie PEACE rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Włączenie tego ostatniego kryterium (dokonano tego w trakcie trwania projektu, aby zwiększyć siłę badania i zminimalizować efekt zmniejszenia liczby włączonych chorych) zdecydowało o znacznie większej niż w porównywalnych badaniach częstości wystąpienia końcowego kryterium oceny badania, mimo że populacja cechowała się niższym ryzykiem wyjściowym. Częstość pojedynczych kryteriów oceny, jak zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, była najwyższa w badaniu HOPE, co wynikało częściowo z najwyższego ryzyka powikłań u włączonych chorych, jak i rzadszego stosowania innych leków kardioprotekcyjnych (β -adrenolityki, kwas acetylosalicylowy, leki hipolipemizujące).

Tabela I. Podsumowanie badań PEACE, HOPE i EUROPA (w nawiasie podano wartość p)**Table I.** Summary of the design and results of PEACE, HOPE and EUROPA trials

	PEACE	HOPE	EUROPA
Cel główny	Ocena ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub rewaskularyzacji naczyń wieńcowych	Ocena ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru mózgu	Ocena ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub zatrzymania krążenia niezakończonych zgonem
Grupa badana (n)	8290	9297	12 218
Wiek, płeć	65 lat, 81% mężczyzn (83% w grupie placebo, p < 0,05)	66 lat, 73% mężczyzn	60 lat, 85% mężczyzn
Czas trwania terapii	4,8 roku	5 lat	4,2 roku
Lek, dawka	Trandolapril 4 mg	Ramipril 10 mg	Perindopril 8 mg
Inne leki:			
β-adrenolityki	60%	39%	62%
kwas acetylosalicylowy	90%	75%	92%
leki hipolipemizujące	70%	28%	58%
Obniżenie ciśnienia tętniczego	4,4/3,6 mm Hg	3/2 mm Hg	5/2 mm Hg
Cel główny (grupa leczona aktywnie vs. grupa otrzymująca placebo)	21,9% vs. 22,5%	14,0% vs. 17,8% (0,001)	8,0% vs. 9,9% (0,001)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (jw.)	3,5% vs. 3,7%	6,1% vs. 8,1% (0,001)	3,5% vs. 4,1% (NS)
Zawał niezakończony zgonem (jw.)	5,3% vs. 5,3% (NS)	9,9% vs. 12,3% (0,001)	4,8% vs. 6,2% (0,001)
Zatrzymanie krążenia (jw.)	Brak danych	0,8% vs. 1,3% (0,02)	0,1% vs. 0,2% (NS)
Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych (jw.)	CABG 6,5% vs. 7,1% (NS) PTCA 12,4% vs. 12,0% (NS)	16,0% vs. 18,3% (0,002)	9,4% vs. 9,8% (NS)
Udar (jw.)	1,7% vs. 2,2% (NS)	3,4% vs. 4,9% (0,01)	1,6% vs. 1,7% (NS)
Cukrzyca <i>de novo</i> (jw.)	9,8% vs. 11,5% (0,01)	3,6% vs. 5,4% (0,001)	Brak danych

PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty, pomostowanie tętnic wieńcowych

Istotnym ograniczeniem badania PEACE jest relatywnie niewielka grupa włączonych chorych (w porównaniu z badaniem EUROPA), która wynikała z decyzji komitetu nadzorującego badanie (rezygnacja z włączenia pierwotnie planowanych 14 tysięcy na rzecz nieco ponad 8 tysięcy osób).

Warto w tym miejscu pokreślić zmniejszenie liczby nowych przypadków cukrzycy w badaniu HOPE i PEACE, co jest potwierdzeniem wcześniejszych badań i wskazuje na efekt klasy inhibitorów ACE.

Aby możliwe było porównywanie wyników badań, autorzy badania PEACE, niezależnie od przedstawienia zakładanych pierwotnie końcowych kryteriów badania zaprezentowali również rezultaty osiągnięte przy stosowaniu trandolaprilu przy przyjęciu głównych kryteriów oceny ze wspomnianych badań (tab. II).

Jak widać z tego zestawienia, częstość epizodów w badaniu PEACE była znacznie mniejsza niż w projekcie HOPE, podczas gdy porównanie z badaniem EUROPA wskazuje na nieco mniejszą częstość powikłań w grupie badanych otrzymujących placebo i większą w grupie aktywnie leczonej.

Ta analiza wskazuje jednoznacznie na różnice w działaniu inhibitorów ACE (ramipril i perindopril okazują się skuteczniejsze od trandolaprilu u chorych z CAD), choć nie należy wykluczać wpływu czynnika, który można określić jako „geograficzny”. Badanie PEACE było prowadzone głównie na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady (niewielka liczba ośrodków włoskich), projekt HOPE obejmował 129 ośrodków z Kanady, 27 ze Stanów Zjednoczonych, 76 z Europy i 35 ośrodków z Ameryki Połu-

Tabela II. Porównanie częstości głównego kryterium badania w programach HOPE i EUROPA oraz PEACE według kryteriów z tych badań (leczenie aktywne vs. placebo)**Table II.** Incidence of primary end points in PEACE (according to the criterion from HOPE and EUROPA) and HOPE and EUROPA

	Inhibitory ACE vs. placebo	PEACE (trandolapril vs. placebo)
HOPE	14,0% vs. 17,8%	9,5% vs. 10,2% (wg kryterium badania HOPE)
EUROPA	8,0% vs. 9,9%	8,3% vs. 8,6% (wg kryterium badania EUROPA)

dniowej i Meksyku), natomiast badanie EUROPA prowadzono jedynie w Europie.

Odpowiadając na zadane wcześniej pytania, można stwierdzić, że w świetle wyników prezentowanych badań oceniających możliwości prewencji powikłań choroby niedokrwiennej serca, stosując inhibitory ACE, nie można mówić o efekcie klasy, gdyż ramipril i perindopril wykazują się skutecznością w przeciwieństwie do trandolaprilu. Wyników badania PEACE nie należy interpretować jako braku skuteczności inhibitorów ACE w tym wskazaniu, a jedynie jako brak korzystnych efektów trandolaprilu u chorych z CAD. Wyniki tego badania nie przeczą również wynikom badania *Trandolapril Cardiac Evaluation Study* (TRACE), które wskazało na korzyści płynące ze stosowania trandolaprilu u osób po zawale serca.

Piśmiennictwo

1. The HOPE study investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
2. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
3. The PEACE Trial Investigators: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058–2068.

Tomasz Grodzicki

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 421–11–93, 424–88–00, faks: (012) 423–10–80
e-mail: klwewiger@su.krakow.pl